CONCOURS D'AGRÉGATION DE MÉDECINE. — JANVIER 1898

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr L. RÉNON

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

TITRES

1889. ***Interne lauréat des hôpitaux.***

1892. ***Préparateur du cours de Pathologie interne à la Faculté***
Accessit au concours de la médaille d'or.

1893. ***Docteur en médecine.***
Prix des thèses (*Médaille d'argent*).
Membre de la Société de dermatologie et de syphiligraphie.

1894. ***Mention honorable de l'Institut*** (*Prix Bellion*).

1895. ***Lauréat de la Faculté*** (*Prix Jeunesse, Hygiène*).
Mention honorable de l'Académie de médecine (*Prix Perron*).

1896. ***Membre de la Société de biologie.***
Chef de clinique adjoint à la Faculté (*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*).
Lauréat de l'Académie de médecine (*Prix Stanski*).
Lauréat de l'Institut (*Prix Bréant*).

1897. ***Médecin des hôpitaux de Paris.***
Chef de clinique à la Faculté (*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*).
Membre de la Société médicale des hôpitaux.
Mention honorable de l'Académie de médecine (*Prix de l'Académie*).

ENSEIGNEMENT

1894, 1895, 1896. ***Conférences cliniques du jeudi faites à l'hôpital Necker*** (*Service du professeur Dieulafoy*).

1896, 1897. ***Cours de Séméiologie clinique de l'Hôtel-Dieu*** (*Conférences du mercredi faites à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

CLASSÉS PAR

ORDRE CHRONOLOGIQUE

1. — **Analyses médicales.** *Revue de Clinique et de Thérapeutique*, 1890-1891-1892.

2. — **Traitement de la lèpre par l'huile de chaulmoogra et l'acide gynocardique.** *Id.*, 4 mars 1891.

3. — **Dee diabètes sucrés.** *Id.*, 15 avril 1891.

4. — **De l'asthme chez les enfants.** *Id.*, 24 juin et 1er juillet 1891.

5. — **Quatre revues générales sur les maladies du système nerveux.** *Id.*, 6 janvier, 24 février, 23 mars et 8 juin 1892.

6. — **Denx cas de tétanos traités par le sérum antitoxique.** *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 avril 1892.

7. — **Deux cas d'angines de la fièvre typhoïde : infections secondaires à streptocoques et à staphylocoques blancs.** *Gazette des Hôpitaux*, 2 août 1892.

8. — **Étude sur quatre cas de choléra.** *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 septembre 1892.

9. — **Recherches cliniques et expérimentales sur la psendo-tuberculose aspergillaire.** *Thèse de Paris*, janvier 1893.

10. — **A propos des tnberculoses faviques.** *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 8 avril 1893.

11. — **Choléra nostras et contagion.** (En collaboration avec le Dr Giraudeau.) *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 25 novembre 1893.

12\. — **Toxicité du sérum sanguin et de l'urine chez une femme atteinte d'accidents gravido-cardiaques.** (En collaboration avec le Dr Bar.) *Société de Biologie*, 24 février 1894.

13\. — **Examen bactériologique dans trois cas d'éclampsie puerpérale.** (En collaboration avec le Dr Bar.) *Société de Biologie*, 28 février 1894.

14\. — **Ectasie des canalicules biliaires chez un nouveau-né, coïncidant avec une dégénérescence kystique des reins.** (En collaboration avec le Dr Bar.) *Société de Biologie*, 22 décembre 1894.

15\. — **De la résistance des spores de l'aspergillus fumigatus.** *Société de Biologie*, 9 février 1895.

16\. — **Du processus de curabilité dans la tuberculose aspergillaire.** *Société de Biologie*, 16 mars 1895.

17\. — **Lésions pulmonaires chez un gaveur de pigeons.** (En collaboration avec M. Sergent.) *Société de Biologie*, 27 avril 1895.

18\. — **Ictère grave, chez un nouveau-né atteint de syphilis hépatique, paraissant dû au proteus vulgaris.** (En collaboration avec le Dr Bar.) *Société de Biologie*, 18 mai 1895.

19\. — **Présence du bacille de Koch dans le sang de la veine ombilicale de fœtus humains issus de mères tuberculeuses.** (En collaboration avec le Dr Bar.) *Société de Biologie*, 29 juin 1895.

20\. — **Essais d'immunisation contre la tuberculose aspergillaire.** *Société de Biologie*, 20 juillet 1895.

21\. — **Influence de l'infection aspergillaire sur la gestation.** *Société de Biologie*, 27 juillet 1895.

22\. — **Sur un cas de streptococcie survenue au huitième mois de la grossesse.** (En collaboration avec le Dr Bar.) *Congrès de Gynécologie, d'Obstétrique et de Pédiatrie de Bordeaux*, 10 août 1895.

23\. — **Deux cas de tuberculose pulmonaire chronique ayant débuté par un accès d'asthme.** *Mercredi médical*, 9 octobre 1895.

24\. — **Deux cas familiaux de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de cheveux.** *Société de Biologie*, 26 octobre 1895, et *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 16 novembre 1895.

25\. — **Tuberculose rénale.** Article didactique du tome VI du *Manuel de Médecine* de Debove-Achard, novembre 1895.

26. — **Atténnation de la virnlence des spores de l'aspergillus fumigatus dans les très vieilles cultures.** *Société de Biologie*, 7 décembre 1895.

27. — **Aspergillose pulmonaire et tubercnlose aspergillaire.** *Revue de Clinique et de Thérapeutique*, 10 janvier 1896.

28. — **Aspergillose intestinale.** *Société de Biologie*, 16 janvier 1896.

29. — **Mal de Pott aspergillaire.** *Société de Biologie*, 25 janvier 1896.

30. — **Aspergillose pleurale.** *Société de Biologie*, 1er février 1896.

31. — **Des variations de la couleur des spores de l'aspergillus fumigatus.** *Société de Biologie*, 7 mars 1896.

32. — **Passage du mycelium de l'aspergillus fumigatus dans les urines au cours de l'aspergillose expérimentale.** *Société de Biologie*, 18 avril 1896.

33. — **Note sur une mycose sous-cutanée innommée du cheval.** (En collaboration avce M. Drouin.) *Société de Biologie*, 25 avril 1896.

34. — **Recherche des spores de l'aspergillus fumigatus dans le mucus nasal et la salive de personnes saines et malades.** *Société de Biologie*, 2 mai 1896.

35. — **Recherches sur le premier stade de l'infection dans l'aspergillose expérimentale.** *Société de Biologie*, 25 juillet 1896.

36. — **Syphilis tertiaire mutilante osseuse et cutanée : gomme géante du mollet.** (En eollaboration avec le Dr Charrier.) *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 déeembre 1896.

37. — **Érysipèle chez les enfants.** Artiele didaetique du *Traité des maladies de l'enfance* de MM. Graneher, Marfan et Comby, décembre 1896.

38. — **Étnde sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme.** *Un volume de* XII-301 *pages*, 11 *figures dans le texte*. Paris, janvier 1897.

39. — **Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition du sérum, dans la recherche de la réaction de Widal.** *Société de Biologie*, 30 janvier 1897.

40. — **Sur un cas d'éléphantiasis nostras.** *Société de Biologie*, 3 avril 1897.

41. — **Ostéite claviculaire révélée par la radiographie.** (En collaboration avec le Dr E. Laeaille.) *Société de Biologie*, 10 avril 1897.

42. — **Action du coli-bacille snr le bacille virgule**. *Société de Biologie*, 1er mai 1897. ·

43. — **Pathogénie du purpnra**. *Archives générales de médecine*, juin 1897.

44. — **Trichinose.** Article didactique du tome IX du *Manuel de Médecine* de Debove-Achard, juin 1897.

44. — **Du rapport étiologique entre le choléra nostras et le choléra indien.** *Archives générales de médecine*, juillet 1897.

46. — **Ictères chez les enfants.** Article didactique du tome III du *Traité des maladies de l'enfance* de MM. Grancher, Marfan et Comby, juillet 1897.

47. — **Conservation dn pouvoir nutritif et du pouvoir toxique d'nne urine maintenue stérile depuis qnatre années.** *Société de Biologie*, 31 juillet 1897.

48. — **Recherche du plomb dans les glandes salivaires, au cours de l'intoxication satnrnine aignë expérimentale.** *Société de Biologie*, 20 octobre 1897.

49. — **Recherches expérimentales sur des intoxications successives par toxique minéral et toxiques microbiens (plomb, tnberculine et toxine diphtérique).** *Société de Biologie*, 6 novembre 1897.

50. — **Sur nn cas de cirrhose hypertrophique alcoolique. Dn processus de curabilité par régénération hépatique. Valeur pronostique de l'albuminnrie intercurrente.** *Revue de Clinique et de Thérapeutique*, 20 novembre 1897.

51. — **Cancer du pylore avec suppression de la fonction pylorique. Atrophie de l'estomac. Atrophie généralisée de tons les organes.** (En collaboration avec le Dr Caussade.) *Société médicale des Hôpitaux*, 24 décembre 1897.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I

REVUES GÉNÉRALES ET CRITIQUES
ARTICLES DIDACTIQUES

1\. — **Analyses médicales.** *Revue de Clinique et de Thérapeutique*, 1890, 1891 et 1892.

2\. — **Traitement de la lèpre par l'huile de chanlmoogra et l'acide gynocardique.** *Id.*, 4 mars 1891.

3\. — **Des diabètes sucrés.** *Id.*, 15 avril 1891.

4\. — **De l'asthme chez les enfants.** *Id.*, 24 juin et 1er juillet 1891.

5\. — **Quatre revues générales sur les maladies du système nerveux.** *Id.*, 6 janvier, 24 février, 25 mars et 8 juin 1892.

6\. — **Tuberculose rénale.** *Manuel de Médecine*, tome VI.

Dans cet article, nous avons séparé l'étude de la tuberculose rénale proprement dite de la néphrite des tuberculeux, et nous avons essayé de faire ressortir la différence qui peut exister entre la tuberculose médicale (par voie sanguine) et la tuberculose chirurgicale (ascendante) du rein.

7\. — **Érysipèle chez les enfants.** Tome I du *Traité des maladies de l'enfance.*

a) Notions générales sur le streptocoque.
b) Érysipèle des nouveau-nés.
c) Érysipèle des enfants plus âgés.

8 — Trichinose. Tome IX du *Manuel de Médecine.*

9. — Pathogénie du purpura. *Archives générales de médecine,* juin 1897.

Dans ce travail, nous avons résumé toutes les idées exprimées par Apert dans sa thèse sur la Pathogénie du purpura.

10. — Ictères chez les enfants. Tome III du *Traité des maladies de l'enfance.*

1° Ictères des nouveau-nés.

a) Ictère dit idiopathique des nouveau-nés.

b) Maladie bronzée hématurique des nouveau-nés.

c) Ictères symptomatiques. Ictères par obstacle au cours de la bile, ictères par lésions hépatiques.

2° Ictères des enfants plus âgés.

a) Ictère infectieux épidémique.

b) Ictère grave.

II

PATHOLOGIE MÉDICALE ET PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

1. — Deux cas de tétanos traités par le sérum antitoxique (méthode de MM. Behring et Kitasato). *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 avril 1892, p. 233.

Nous avons rapporté l'observation de deux malades tétaniques traités, les premiers en France, par le sérum antitoxique dans le service du professeur Dieulafoy. Le sérum employé, venant de lapins du laboratoire de M. Vaillard, présentait une activité considérable; les souris qui avaient reçu 0 cc. 008 de ce sérum résistaient à l'injection de 1/150 de cc. de toxine tétanique, dont 1/100 000 de cc. seulement était suffisant pour tuer sûrement les plus grosses souris.

Nos deux malades ont reçu l'un 80 cc., l'autre 57 cc. de ce sérum; ils sont morts malgré cette dose considérable, la plus forte qui ait été relevée dans les observations suivantes, ce qui tend à faire penser que c'est au début du mal et non dans la période d'état du tétanos que la sérothérapie doit être employée.

Cette conclusion à été adoptée par MM. Roux et Vaillard dans un travail ultérieur.

2. — Deux cas d'angine de la fièvre typhoïde (infections secondaires à streptocoques et à staphylocoques blancs). *Gazette des Hôpitaux*. 2 août 1892, p. 830.

Nous avons observé chez deux malades atteints de fièvre typhoïde, dans un cas au début de l'affection, dans l'autre seize jours après, une angine pseudo-membraneuse due, la première au streptocoque, la seconde au staphylocoque blanc, avec abcès consécutifs aux doigts et à la jambe. Ces abcès contenaient les mêmes microbes. Les malades, guéris de leur fièvre typhoïde, ont souffert longtemps encore de leur angine.

3. — **Deux cas de tuberculose pulmonaire chronique ayant débuté par un accès d'asthme.** *Mercredi médical*, 9 octobre 1895, nº 41, p. 481.

Nous avons observé deux faits intéressants de coïncidence d'asthme et de tuberculose : les deux affections ont commencé simultanément, le début de l'une ayant marqué le début de l'autre, et les deux malades sont entrés dans leur tuberculose par un violent accès d'asthme et par des hémoptysies qui se sont répétées par la suite.

De la réunion de l'asthme et de la tuberculose chez un même sujet, il paraît résulter une lenteur d'évolution spéciale et une tendance à la guérison plus marquée qu'on ne l'observe d'habitude dans la tuberculose vulgaire, fait d'ailleurs bien mis en lumière par les anciens cliniciens.

4. — **Syphilis tertiaire mutilante osseuse et cutanée : gomme géante du mollet.** (En collaboration avec le Dr Charrier.) *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 décembre 1890, p. 596.

Il s'agit d'une malade atteinte de lésions gommeuses réellement mutilantes des deux bras ayant évolué sur le tégument externe et sur le tissu osseux. Sur le côté gauche du frontal, on remarque une dépression considérable, véritable enfoncement de cet os : la table externe a été complètement détruite par le processus ostéo-périostique gommeux. Sur le mollet gauche il existe une gomme de la grosseur d'une orange, datant de trois ans; cette gomme est ramollie, mais n'a aucune tendance à s'ouvrir à l'extérieur.

Cette observation est des plus intéressantes : d'abord, parce que la plupart des ulcérations gommeuses se sont cicatrisées sans aucun traitement, depuis les dix années que cette femme est en pleine tertiarisme; en second lieu, à cause du caractère mutilant de toutes ces lésions; enfin, par suite de l'existence de la gomme géante du mollet.

Chez cette malade, l'accident initial a passé inaperçu. Le traitement mixte, iodure de potassium et injections de biiodure de mercure, a amené une remarquable amélioration.

5. — Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition du sérum, dans la recherche de la réaction de Widal. *Société de Biologie*, 30 janvier 1897, p. 118.

Lorsque, dans la recherche de la réaction de Widal, on emploie une culture vieille de quelques jours et même parfois âgée seulement de vingt-quatre heures, des pseudo-amas peuvent se former spontanément et simuler les amas véritables, et dans un cas leur présence a failli nous faire porter un diagnostic erroné. Dans ce cas, un premier examen du sérum de la malade semblait nous avoir fourni des amas, et nous supposions pouvoir penser à la fièvre typhoïde. Les symptômes cliniques ne concordant pas avec ceux de cette maladie, un nouvel examen, pratiqué quelques jours plus tard, nous montra une absence absolue de réaction. Nous avions négligé, lors du premier examen, l'étude microscopique de la culture, avant toute addition de sérum, et c'était là la cause de notre méprise.

6. — Sur un cas d'éléphantiasis nostras. *Société de Biologie*, 3 avril 1897, p. 343.

Chez une malade atteinte d'une affection pulmonaire aiguë, nous avons observé un éléphantiasis nostras des deux membres inférieurs, datant de vingt-cinq ans.

L'examen bactériologique, pratiqué dans le décours de l'état pulmonaire, au moment d'une poussée lymphangitique, fit constater, au niveau des parties malades. dans le sang et dans la lymphe des varices lymphatiques, la présence de très rares streptocoques et de nombreux pneumocoques, fort nettement caractérisés par l'examen direct et les cultures qui n'étaient plus virulentes pour la souris. Un bacille très fin et très mobile, présentant toutes les réactions culturales et colorantes du genre *proteus*, existait dans le magma puriforme situé sous les croûtes des jambes.

Ce cas d'éléphantiasis nostras est dû, sans conteste, à une streptococcie atténuée; mais la présence du pneumocoque dans les parties malades ainsi que dans les crachats permet peut-être d'assigner au parasite un certain rôle dans la poussée lymphangitique contemporaine de l'affection du poumon.

7. — Ostéite claviculaire révélée par la radiographie. (En collaboration avec le Dr Lacaille.) *Société de Biologie*, 10 avril 1897, p. 358.

Nous avons montré une épreuve radiographique de la partie supérieure du thorax qui permit de faire le diagnostic d'ostéite claviculaire gauche, alors qu'on avait pensé qu'il s'agissait peut-être d'une suppuration des ganglions de la région sus-claviculaire.

8. — Conservation du pouvoir nutritif et du pouvoir toxique d'une urine maintenue stérile depuis quatre années. *Société de Biologie*, 31 juillet 1897, p. 841.

Deux ballons d'urine, maintenus stériles depuis le mois d'avril 1893, n'ont perdu, depuis cette époque, ni leur pouvoir nutritif, ni leur pouvoir toxique. La toxicité urinaire s'est montrée beaucoup plus élevée qu'à l'état normal, ce qui vient à l'appui des idées exprimées par M. Bouchard sur l'accroissement du pouvoir toxique de l'urine par le vieillissement.

9. — Recherche du plomb dans les glandes salivaires, au cours de l'intoxication saturnine expérimentale. *Société de Biologie*, 2 octobre 1897, p. 862.

Nous avons constaté la présence du plomb dans les glandes salivaires de deux cobayes intoxiqués avec de la céruse. Ce furent les seuls résultats positifs sur 10 cobayes qui succombèrent, après avoir reçu pendant 9 jours soit du minium, soit de la céruse mélangés à leurs aliments.

Ces faits, analogues à ceux rapportés par Ellemberger et Hofmeister chez le mouton inoculé avec de l'acétate de plomb injecté sous la peau, nous ont paru intéressants à signaler, en raison du rôle que l'on tend à faire jouer au plomb dans certaines parotidites de l'homme.

10. — Recherches expérimentales sur des intoxications successives par toxique minéral et toxiques microbiens (plomb, tuberculine et toxine diphtérique). *Société de Biologie*, 6 novembre 1897, p. 946.

Nous avons fait des recherches sur des lapins de poids sensi-

blement égal, intoxiqués à deux reprises différentes avec du plomb (céruse ou minium) mélangé à leurs aliments. Trois mois après, ces animaux furent inoculés sous la peau, les uns avec la toxine diphtérique, les autres avec de la tuberculine, ainsi que des témoins indemnes d'intoxication saturnine antérieure. Tous les lapins qui avaient reçu de la toxine diphtérique succombèrent, la mort étant survenue sensiblement plus tard chez les témoins. Un seul des animaux inoculés avec la tuberculine succomba, présentant des tubercules hépatiques des plus nets; les autres, après avoir un peu maigri, reprirent en quelques jours leur poids initial.

Nous avons alors inoculé avec de la toxine diphtérique les lapins qui avaient résisté à la fois à l'intoxication saturnine et à la tuberculine : les témoins n'avaient reçu antérieurement que du plomb, sans tuberculine. Les animaux qui ont subi cette triple intoxication ont succombé rapidement, et un peu plus vite que les témoins, ce qui nous permet de dire que l'intoxication antérieure favorise l'intoxication suivante faite par un toxique différent.

Les examens macroscopiques et histologiques du foie et des reins des derniers lapins nous ont montré que ces intoxications successives superposent, pour ainsi dire, dans les organes les lésions décrites par les différents auteurs pour chaque toxique.

11. — **Sur un cas de cirrhose hypertrophique alcoolique. Du processus de curabilité par régénération hépatique. Valeur pronostique de l'albuminurie intercurrente.** *Revue de Clinique et de Thérapeutique*, 20 novembre 1897, p. 738.

Il s'agit d'un homme atteint d'une cirrhose hypertrophique alcoolique dont la curabilité paraissait très probable. Néanmoins le malade succomba rapidement à des accidents urémiques, après avoir rendu pendant quelques jours dans les urines des quantités d'albumine qui se sont élevées de 2 grammes à 9 grammes par litre.

A l'autopsie, le foie présentait une intégrité absolue des cellules hépatiques ; le processus de régénération de l'organe décrit par MM. Hanot et Kahn existait dans toute sa netteté, avec la

disposition concentrique des travées cellulaires en bulbe d'oignon. Les reins étaient le siège d'une néphrite intense qui a certainement causé la mort du malade, et dont l'albuminurie a été le témoin clinique.

12. — **Cancer du pylore avec suppression de la fonction pylorique. Atrophie de l'estomac. Atrophie généralisée de tous les organes.** (En collaboration avec le Dr Caussade.) *Société médicale des hôpitaux*, 24 décembre 1897.

Il s'agit d'un cancer du pylore ayant amené une suppression absolue de la fonction pylorique. L'estomac, devenu organe inerte, s'est atrophié complètement : il n'avait plus que le calibre du duodénum, fait contraire à ce que l'on observe d'habitude en pareil cas. Tous les autres organes avaient subi une diminution de la moitié ou des deux tiers de leur volume : l'atrophie était généralisée comme dans un fait rapporté par F. Bezançon en 1892.

III

PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE ET DU NOUVEAU-NÉ

(TRAVAUX FAITS EN COLLABORATION AVEC LE Dr BAR)

1. — **Toxicité du sérum sanguin et de l'urine chez une femme atteinte d'accidents gravido-cardiaques.** *Société de Biologie*, 24 février 1894, p. 185.

Nous avons pu examiner la toxicité du sérum sanguin et de l'urine chez une femme atteinte d'accidents gravido-cardiaques survenus pendant les deux derniers jours de la vie.

Le sérum du sang de deux saignées fut injecté à sept lapins qui sont morts après en avoir reçu 4, 5, 6 et 7 cent. cubes par kilogramme d'animal : la toxicité sanguine était donc considérable.

La toxicité urinaire, contrairement à ce qu'on observe en pareil cas, était accrue de plus de moitié, puisque sur deux lapins soumis à l'expérience, l'un est mort après une injection intraveineuse de 25 cc. 5 d'urine par kilogramme, l'autre après une injection de 20 centimètres cubes.

L'autopsie de la malade a permis de constater que le cœur était atteint de rétrécissement mitral. Les reins étaient relativement sains, tandis que le foie présentait de la sclérose, des foyers apoplectiques et de l'atrophie des cellules hépatiques, toutes lésions surtout marquées dans les régions péri-lobulaires, comme on l'observe dans l'éclampsie.

Nous pensons que, dans la genèse des accidents asystoliques chez cette malade, il faut faire jouer un certain rôle à la toxhémie résultant des lésions hépatiques déjà anciennes et accrues par le fait de la gestation. Nous avons pu d'ailleurs déjà noter ce parallélisme entre la toxicité sanguine et urinaire, pendant la grossesse, chez des femmes albuminuriques ou non, plus ou moins menacées d'éclampsie.

M. Deslandes a récemment rapporté des faits analogues.

2. — Examen bactériologique dans trois cas d'éclampsie puerpérale. *Société de Biologie*, 28 avril 1894, p. 560.

Nous avons pu, chez trois femmes mortes d'éclampsie puerpérale, examiner le foie, immédiatement après la mort.

Dans un premier cas, le résultat de l'ensemencement des fragments hépatiques fut positif; nous vîmes apparaître des colonies de staphylocoques blancs et dorés. A l'autopsie de la malade, outre les lésions du foie habituellement constatées dans l'éclampsie, il existait une endocardite végétante de la valvule mitrale. Dans ces végétations, les coupes firent reconnaître de nombreux amas de staphylocoques.

Dans le second et le troisième cas, des fragments de foie furent ensemencés de la même manière, et les cultures restèrent stériles; de même, la recherche des microbes dans les coupes du foie, atteint des lésions ordinaires de l'éclampsie, fut aussi négative.

Dans ces trois cas, la toxicité du sérum sanguin était considérable: il suffisait de 3, 4, 5 cent. cubes de sérum pour tuer un kilogramme de lapin.

La toxicité des urines ne put être examinée que dans le premier et le troisième cas. Dans l'un, elle était de 45 cent. cubes par kilogramme de lapin; dans l'autre, de 50 centimètres cubes.

Ces trois faits nous paraissent prouver que l'éclampsie peut être l'aboutissant d'états pathologiques divers. Elle peut succéder à une infection généralisée, comme chez notre première malade, ou bien peut-être à une toxhémie non infectieuse, comme dans nos deux dernières observations.

Les recherches ultérieures ont confirmé notre manière de voir, car on n'a pas encore découvert le microbe de l'éclampsie.

3. — Ectasie des canalicules biliaires chez un nouveau-né, coïncidant avec une dégénérescence kystique des reins. *Société de Biologie*, 22 décembre 1894, p. 855.

Nous avons observé chez un nouveau-né, non monstrueux, mort onze jours après sa naissance, des ectasies très nombreuses des canalicules biliaires, avec sclérose intense autour des parties ectasiées : nous pensons qu'il s'agit là du premier degré de la

dégénérescence kystique du foie. Les deux reins étaient parsemés de petits kystes nets et bien développés.

4. — **Ictère grave, chez un nouveau-né atteint de syphilis hépatique, paraissant dû au proteus vulgaris.** *Société de Biologie*, 18 mai 1895, p. 379.

Chez un enfant né à terme d'une mère syphilitique nous avons observé, le second jour après la naissance, un ictère fébrile, qui s'accrut les jours suivants et amena la mort le cinquième jour.

A l'autopsie, pratiquée deux heures après, le foie, très volumineux, était sillonné de vaisseaux sanguins très élargis et obstrués par des caillots : un de ceux-ci remplissait complètement la veine ombilicale, siège d'une phlébite évidente. Des ensemencements furent prélevés, après stérilisation préalable des surfaces, dans cette veine, dans le lobe gauche du foie, dans la rate et dans le cœur droit. Les cultures, toutes identiques, contenaient le proteus vulgaris d'Hauser à l'état de pureté.

L'examen histologique montra, d'une part, des lésions de syphilis hépatique incontestables (gangue fibreuse intense autour des vaisseaux, gommes embryonnaires) et, d'autre part, des lésions caractéristiques de dégénération infectieuse profonde du foie (ectasie des capillaires périlobulaires et intralobulaires, infiltration graisseuse très marquée des cellules, les unes tuméfiées, les autres atrophiées). Les microbes, colorés par la thionine, siégeaient en grand nombre dans les espaces interlobulaires.

Dans ce fait, on trouve réunies des lésions de syphilis hépatique et des lésions infectieuses, la syphilis n'ayant été qu'une cause prédisposante à l'infection. Nous pensons, en raison de la présence du proteus vulgaris dans la veine ombilicale thrombosée, que l'infection s'est produite uniquement par la plaie ombilicale. Ce fait est à rapprocher de cas semblables observés chez l'adulte, dans lesquels Jaeger a fait jouer un rôle pathogénique important au proteus vulgaris.

D'ailleurs l'action pathogénique du proteus vulgaris ne fait plus aucun doute à l'heure actuelle (Achard et Lannelongue, Charrin, Kolli, Ardouin, Gouget, etc.).

Il en est de même de l'influence de la syphilis hépatique comme cause prédisposante des infections biliaires chez le nouveau-né (Milon).

5. — **Présence du bacille de Koch dans le sang de la veine ombilicale de fœtus humains issus de mères tuberculeuses.** *Société de Biologie*, 29 juin 1895, p. 505.

Pour élucider la question de la transmissibilité directe par le placenta de la tuberculose bacillaire de Koch de la mère au fœtus dans l'espèce humaine, nous avons repris les expériences de Thiercelin et Londe, mais avec une technique beaucoup plus rigoureuse; nous avons dans cinq cas recueilli, au moment de la naissance, une certaine quantité de sang s'écoulant par le bout placentaire de la veine ombilicale, et nous l'avons immédiatement injecté à des cobayes sous la peau de l'abdomen.

Dans trois cas, les résultats ont été négatifs et les cobayes ne sont pas devenus tuberculeux; dans deux cas, les résultats ont été positifs.

Dans le premier cas il s'agissait d'une femme atteinte de phtisie pulmonaire à la troisième période et dont les crachats contenaient des bacilles de Koch, qui mit au monde un fœtus mort depuis la veille. Le placenta ne présentait pas de lésions apparentes. Le sang s'écoulant de la veine ombilicale fut injecté à un cobaye, qui présenta un chancre d'inoculation caséeux et ulcéreux et succomba deux mois plus tard avec de la tuberculose du foie et de la rate : la pulpe splénique et la masse caséeuse du chancre contenaient des bacilles de Koch. L'autopsie de l'enfant, pratiquée immédiatement après son expulsion, ne permit pas de trouver des tubercules dans les organes; d'ailleurs, des frottis sur lamelles avec la pulpe splénique, hépatique, rénale, pulmonaire du fœtus ne contenaient pas de bacilles de Koch. On injecta à trois cobayes de cette pulpe de foie et de poumon et de la sérosité péritonéale. De ces trois animaux, deux succombèrent. Le premier fut le cobaye inoculé avec la sérosité péritonéale de l'enfant; il présentait une tuberculose de la rate, mais sans chancre, et nous n'en avons pas tenu compte pour cette raison. L'autre cobaye, inoculé avec la pulpe du foie, offrait un

chancre d'inoculation et une tuberculose du poumon, du foie et de la rate; la pulpe splénique et les parois du chancre contenaient des bacilles de Koch.

Dans le second cas la mère avait des cavernes pulmonaires étendues, mais l'examen des crachats n'a pas été pratiqué. L'enfant, né vivant, succomba le quarantième jour avec de la bronchopneumonie. Le placenta paraissait normal. Au moment de la naissance on recueillit du sang dans la veine ombilicale et on l'injecta à deux cobayes. Un de ces animaux survécut; l'autre succomba avec un chancre d'inoculation et une tuberculose viscérale généralisée. La rate, farcie de tubercules, adhérait à la paroi abdominale au niveau du chancre; sa pulpe contenait des bacilles de Koch. Injectée à deux autres cobayes, cette pulpe leur donna une tuberculose généralisée reconnue bacillaire par l'examen bactériologique.

Il nous a semblé qu'il existait un certain rapport entre la gravité de l'affection et les résultats positifs de l'inoculation au cobaye, les mères étant dans ces deux faits mortes peu après l'accouchement.

6. — **Sur un cas de streptococcie survenue au huitième mois de la grossesse.** *Congrès de Gynécologie, d'Obstétrique et de Pédiatrie de Bordeaux*, 10 août 1895, p. 633.

Une femme, enceinte de huit mois environ, entre à l'hôpital Saint-Louis avec une fièvre intense, en présentant quelques contractions utérines. On put recueillir des secreta cervicaux avant toute intervention, alors que les membranes étaient intactes. Les cultures montrèrent que ces secreta contenaient du streptocoque pur.

En raison de la gravité de l'état de la malade, on précipita la marche du travail, et l'enfant succomba peu de temps avant que ce dernier ne fût terminé.

On cultiva du sang placentaire maternel : des colonies pures de streptocoques se développèrent. On cultiva aussi du sang et des fragments de viscères fœtaux : les cultures restèrent stériles.

La malade succomba cinquante-trois heures après l'accouchement, et on trouva du pus dans le parametrium.

Dans ce fait, la streptococcie paraît avoir provoqué le travail; bien que le fœtus ait succombé, il ne semble pas que les streptocoques aient franchi le placenta et envahi l'organisme fœtal.

IV

LE CHOLÉRA

1. — **Étude sur quatre cas de choléra.** *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 septembre 1892, p. 621.

Nous avons observé en 1892, du 25 mai au 2 juin, quatre cas de choléra à l'hôpital Necker dans le service du professeur Dieulafoy : à partir du 2 juin, tous les cholériques ont été placés dans le service d'isolement dirigé par M. Peter.

De ces quatre cas, deux ont été relativement bénins et ont guéri au bout de quelques jours. L'examen bactériologique des selles de ces malades n'a révélé par l'examen direct et par les ensemencements que la présence du bacterium coli commune.

Les deux autres cas, plus graves, méritent d'être signalés. Le premier s'est développé chez un homme de 27 ans, demeurant dans le quatrième arrondissement desservi à ce moment par de l'eau de Seine, et qui a été pris de tous les accidents graves du choléra : hypothermie, crampes très douloureuses, algidité presque complète, anurie; atteint le 26 mai, le malade a été guéri le 30 mai. Le second cas s'est développé chez une femme âgée de 49 ans qui, atteinte à Billancourt le 30 mai d'accidents cholériques très graves, succomba 50 heures après son entrée à l'hôpital.

L'examen bactériologique des selles de ces deux malades a permis de constater la présence du bacille virgule type, avec tous ses caractères, et associé au bacterium coli commune dans le dernier cas.

Nous ne voulons insister que sur l'enquête faite sur la genèse de la maladie dans notre quatrième cas, et sur les conclusions de notre travail, car elles sont des plus intéressantes.

Cette enquête a porté sur l'eau d'une pompe que buvait la malade : nous avons emporté l'eau de la pompe incriminée, prise aseptiquement. Examinée par la méthode des plaques de gélatine, cette eau nous a permis d'y constater la présence de

quelques moisissures, de staphylocoques blancs et dorés et de quatre microbes sur lesquels nous voulons appeler l'attention. C'est d'abord la quantité véritablement énorme du bacterium coli commune, reconnaissable à tous ses caractères (notamment à la fermentation de la lactose) et dont nous avons trouvé 32 colonies sur une seule plaque ; c'est ensuite la présence en quantité moins considérable de colonies de bacilles d'Eberth (ne faisant pas fermenter la lactose), et surtout de *deux microbes* liquéfiant d'une manière identique la gélatine sur plaques. L'un était un bacille droit, court, de la largeur du bacille virgule de Koch, mais moitié moins long ; l'autre se présentait sous la forme d'*un bacille en virgule* trois ou quatre fois plus long que le vrai bacille virgule, deux ou trois fois plus large, ayant la même forme en S et en virgule que ce dernier. Les colonies sur gélatine, âgées de trois jours se sont présentées, à un grossissement de 1/50, sous l'apparence d'une petite masse lenticulaire, à bords arrondis bien limités, avec une arborisation très fine sur la périphérie, et un centre plus foncé nettement jaunâtre ; le quatrième jour apparaissait une sorte de halo, une sorte de cercle extérieur à la colonie primitive, mais beaucoup plus ténu et arborisé ; la gélatine était liquéfiée à la périphérie, et au bout de six jours la colonie restait stationnaire dans son évolution et semblait avoir acquis toutes ses dimensions. L'aspect des colonies était le même, qu'il s'agisse du bacille droit, court, ou du gros bacille virgule. Du bouillon ensemencé avec ce dernier microbe et mis à l'étuve à 37 degrés, s'est troublé au bout de six heures ; le second jour, il s'est fait un dépôt très net au fond du tube ; un voile très léger apparaissait seulement le troisième jour. Sur gélose à 37 degrés, au bout de dix heures, les deux bacilles pouvaient se différencier : le gros bacille virgule donnait sur la strie d'ensemencement une bande de un millimètre environ de largeur, épaisse, de coloration blanchâtre, crémeuse ; le bacille droit court, au contraire, donnait une bande moins large, transparente, vitreuse, analogue à celle produite par le bacille du vrai choléra. L'ensemencement par piqûre dans la gélatine s'accompagnait de liquéfaction du milieu dès le second jour, et les caractères semblaient les mêmes pour le bacille droit et pour le bacille

virgule : à la partie supérieure du tube se formait une bulle d'air, très nette le quatrième jour, tout à fait comparable à celle du vibrion cholérique, mais immédiatement au-dessous de la bulle d'air on trouvait un voile d'une épaisseur d'un millimètre à peu près, formé par l'accumulation des bacilles, alors qu'à la partie inférieure de la culture il existait des colonies en forme de torsades et qu'à la partie moyenne la gélatine liquéfiée ne présentait que de fines granulations : la liquéfaction complète du milieu s'effectuait en dix à douze jours. Ces cultures sur gélatine, assez semblables par leur évolution à celle du bacille virgule vrai, en différaient par l'intensité de leur développement.

Avec ces bacilles courts et ces gros bacilles, nous avons inoculé six cobayes, en deux séries, les uns sous la peau, les autres dans le péritoine. Les cobayes inoculés sous la peau n'étaient pas morts au bout de six jours; nous les avons sacrifiés et nous n'avons trouvé au point d'inoculation qu'une sérosité un peu louche. Les cobayes inoculés dans le péritoine ont survécu, et n'ont pas eu d'abaissement de température, tandis qu'un cobaye témoin, inoculé dans la cavité abdominale avec du choléra de Cochinchine, mourait en neuf heures avec toutes les lésions classiques de la péritonite cholérique. Nous en avons conclu que les microbes trouvés dans l'eau, bacille droit, court, et gros bacille virgule, n'avaient aucune action pathogène, et qu'ils ne sauraient en aucune façon être assimilables au bacille retrouvé dans les selles et dans l'intestin de la malade.

Nous terminions ainsi notre travail : « Si maintenant nous cherchons l'origine de ces cas de choléra à bacille virgule, nous ne pouvons incriminer une importation étrangère, puisqu'aucun de nos malades n'a quitté Paris ou la banlieue de Paris, et qu'aucun cas de choléra asiatique n'a été signalé depuis 1885, ni sur notre frontière, ni dans nos ports. Il s'agit cependant ici du véritable choléra, caractérisé par la présence dans l'intestin du vibrion typique. Si on lui refuse le nom d'asiatique, sous prétexte qu'il ne s'est pas rapidement propagé, nous serions obligé de conclure, qu'il n'y a pas de distinction bactériologique possible entre le choléra indigène nostras et le choléra indien. C'est la même maladie, dite indigène, si elle ne se développe

pas, et asiatique si elle fait de nombreuses victimes. Les germes de l'épidémie actuelle ont peut-être été conservés dans le sol depuis 1885? A ce sujet on ne peut faire que des hypothèses, mais il est impossible de ne pas reconnaître que les faits observés par nous actuellement, doivent modifier les idées qui avaient cours sur la genèse du choléra en Europe. Les cas de choléra que nous venons de décrire, malgré leur petit nombre, semblent résumer toutes les modalités de l'épidémie actuelle; en effet, au point de vue bactériologique, on peut distinguer les cas de choléra à *bacterium coli commune*, que l'on peut dénommer, comme M. Netter, diarrhées cholériformes, et les cas à bacille virgule, véritable choléra, produit par le microbe du choléra indien, s'en distinguant cependant au point de vue épidémiologique.

« La marche du choléra auquel nous assistons n'est pas celle des grandes épidémies précédentes. Depuis plus de quatre mois que dure la maladie, elle a fait un nombre de victimes relativement peu considérable, et surtout elle s'est étendue avec une lenteur que ne revêt pas le choléra indien, celui-ci se dissémine très rapidement, frappant de nombreux individus à la fois, et gagnant rapidement du terrain, comme nous l'avons vu faire dans les épidémies antérieures de choléra. Enfin, si nous remarquons que, dans les cas où nous avons trouvé le *bacterium coli commune*, les malades ont présenté les mêmes symptômes que ceux chez lesquels nous avons trouvé le bacille virgule, et que, dans certains cas, on trouve l'association des deux microbes, on peut se demander si nos deux premiers malades n'ont pas eux aussi été atteints du choléra vrai, et n'ont été soumis à notre examen qu'après la disparition des bacilles virgules de leurs intestins. Peut-être y a-t-il lieu de tenir grand compte de ces associations microbiennes, la présence de certains microbes favorisant l'évolution du vibrion cholérique? A ce point de vue, il serait intéressant d'étudier les rapports du bacille virgule et du *bacterium coli*. »

Nous avons tenu à donner de ce travail une analyse très détaillée, parce qu'il fixe deux points de doctrine très importants dans l'étiologie du choléra : il établit l'existence de pseudo-bacilles virgules, confirmée l'année suivante par Sanarelli et

ultérieurement par un très grand nombre d'auteurs (Wernicke, Dunbar, etc.); il indique la possibilité d'associations microbiennes dans l'évolution de la maladie, fait dont l'importance a été remarquablement exposée dans la suite par M. Metchnikof.

2. — **Choléra nostras et contagion.** (En collaboration avec le Dr Giraudeau). *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 25 novembre 1893, p. 558.

En 1893, du mois de juillet au mois de septembre, une épidémie cholérique se déclara à Saint-Ouen, Saint-Denis, et Aubervilliers : la plus grande partie des malades fut évacuée au bastion 36, dont le service médical était dirigé par le Dr Giraudeau.

Pendant toute la durée de l'épidémie, nous examinâmes tous les cas au point de vue bactériologique; le procédé de recherches était celui indiqué par Koch en 1893, c'est-à-dire l'emploi de l'eau peptonée. Malgré la grande multiplicité des examens, répétés tous les jours dans les selles des malades, il nous fut impossible d'isoler le moindre bacille virgule dans ces cas. Nous n'étions pas d'ailleurs le seul auteur victime du même insuccès : M. Metchnikof ne fut pas plus heureux que nous dans les recherches qu'il fit à l'hôpital Necker, et seul M. Netter put, dans un cas unique, déceler le bacille virgule chez un malade de Saint-Denis pendant cette épidémie cholérique de 1893.

Dans le cours de nos recherches, qui toutes aboutissaient à la démonstration du *bacterium coli commune*, comme cause de ces cas de choléra, nous avons pu observer des faits intéressants, dont deux sur lesquels nous avons insisté avec le Dr Giraudeau. Nous avions observé chez un malade une apparence de contagion manifeste : la mort était survenue à la suite d'accidents cholériformes des plus nets chez cet individu infirmier du dortoir, qui avait soigné un cholérique et avait aidé ensuite à faire son autopsie. Les deux malades n'avaient présenté ni dans leurs selles pendant la vie, ni dans leurs parois intestinales après la mort, le moindre bacille virgule. Il n'en existait pas davantage dans l'eau qu'ils buvaient; par contre les coli-bacilles étaient très nombreux, et leur virulence était extrême.

3. — Action du coli-bacille sur le bacille virgule. *Société de Biologie*, 1er mai 1897, p. 417.

En 1892, nous avons examiné des selles cholériques où se trouvaient associés le coli-bacille et le bacille virgule à l'exclusion d'autres microbes; les cultures sur plaques de gélatine en boîtes de Pétri permettaient de voir quelques colonies de bacille virgule élargissant leur cercle de liquéfaction lorsqu'elles siégeaient près de colonies de coli-bacille. Répétée récemment d'une façon systématique, cette expérience a donné les mêmes résultats.

Nous avons, en 1892, inoculé des cobayes dans le péritoine avec un mélange des deux parasites; il nous a semblé que, à poids égal, les animaux inoculés succombaient plus rapidement que ceux n'ayant reçu que du bacille virgule. Dernièrement, nous avons renouvelé l'expérience que l'on peut réaliser de la façon suivante, en utilisant du coli-bacille non virulent. Prenant deux cobayes de poids faible, mais à peu près égal et un troisième pesant autant que les deux autres réunis, nous avons inoculé une quantité déterminée de culture de bacille virgule à l'un des petits cobayes, et à l'autre la même quantité de coli-bacille. Le premier succomba en moins de 12 heures; le second resta indemne. Inoculant alors au troisième cobaye la dose de coli-bacille et de bacille virgule reçue par les deux premiers (ce qui fait à poids égal une dose moitié moindre de chaque parasite), nous avons vu le cobaye succomber dans le même temps que le petit cobaye inoculé avec le bacille virgule.

Peut-on de ces faits déduire une certaine action du coli-bacille sur le vibrion cholérique dans les cultures et chez l'animal, ou ne faut-il y voir qu'une simple coïncidence ou une simple juxtaposition d'effet nocif? Nous croirions plus volontiers à une action directe du premier parasite sur le second, dans l'ordre des faits rapportés par M. Metchnikof en 1894.

4. — Du rapport étiologique entre le choléra nostras et le choléra indien. *Archives générales de Médecine*, juillet 1897, p. 27.

Dans ce mémoire, nous appuyant sur nos travaux antérieurs,

et sur ceux des auteurs qui nous ont suivi, nous avons fait voir par quelles vicissitudes avait passé la théorie de l'origine vibrionienne du choléra indien, et nous nous sommes cru autorisé à trouver dans l'association du coli-bacille et du bacille virgule la raison d'être de la genèse de la maladie dans beaucoup de cas.

Nous avons conclu en ces termes :

« Cette action favorisante du bactérium coli sur le bacille virgule peut s'exercer aussi bien en dehors de l'organisme, dans nos ingesta, dans l'eau, qu'en nous-mêmes, dans notre flore intestinale, puisqu'il est prouvé que nous pouvons quelquefois dans notre tube digestif donner asile au bacille virgule, et au bacille typhique, sans que pour cela nous soyons forcément condamnés au choléra ou à la fièvre typhoïde. L'action favorisante du bactérium coli devient encore plus nette et plus immédiate, si ce dernier, pour des causes que nous ne pouvons encore apprécier, a renforcé sa virulence, créant la diarrhée cholériforme ou le choléra nostras.

« Mais si, d'autre part, nous absorbons avec nos ingesta un bacille virgule, dont la virulence est exaltée par avance par passages successifs dans l'organisme humain, comme cela se produit dans les grandes épidémies, point n'est alors besoin du coli-bacille pour que nous soyons atteints du choléra : l'invasion est rapide, la marche foudroyante.

« Ces considérations sur le rapport étiologique entre les deux variétés du choléra peuvent être résumées dans la formule suivante :

« Le choléra nostras prépare la voie au choléra indien.

« Ces données pathogéniques d'ordre bactériologique s'accordent aussi bien avec l'épidémiologie qu'avec la clinique.

« Dans les cas que nous avons observés pendant l'épidémie de 1892, l'action du bactérium coli était nette et précise, puisque les cas les plus graves ont été ceux où l'on a rencontré les deux agents pathogènes; dans l'épidémie de 1893, l'absence de bacille virgule, notée par tous les auteurs, coïncide avec la bénignité de cette épidémie qui serait peut-être devenue terrible si le bacille virgule s'y était associé, le coli-bacille seul ayant acquis une virulence telle que les malades ont succombé.

« Ces données rendent compte de l'immunité de certaines villes contre le choléra, comme Metchnikof l'avait remarqué.

« Elles expliquent surtout pourquoi le choléra n'existe pas toujours là où est le bacille virgule. Sanarelli, dans l'épidémie bénigne de 1893, avait rencontré presque constamment le bacille virgule dans l'eau de Seine, et l'on n'a constaté qu'un seul cas de choléra à bacille virgule à Saint-Denis.

« Elles expliquent enfin l'importance clinique de la diarrhée prémonitoire dans les cas où elle se produit, c'est-à-dire quand le bacille virgule n'a pas acquis une virulence suffisante pour provoquer à lui seul le choléra indien.

« Telles sont les considérations auxquelles nous ont logiquement conduit toutes nos recherches sur le choléra; elles permettent de jeter un peu de clarté sur une question devenue, il y a peu d'années, véritablement inextricable. »

V

L'ASPERGILLOSE

1. — Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. *Thèse de Paris*, 26 janvier 1895.

Le point de départ de tout ce travail a été l'entrée de deux malades gaveurs de pigeons dans le service du professeur Dieulafoy à l'hôpital Necker : ces deux malades présentaient cliniquement tous les signes que MM. Dieulafoy, Chantemesse et Widal et M. Potain, dans des travaux antérieurs, avaient nettement indiqués (hémoptysies, signes de ramollissement pulmonaire, absence de bacilles de Koch et présence d'aspergillus dans les crachats).

Nous nous sommes efforcé d'isoler le champignon dans l'expectoration des gaveurs, et nous avons éprouvé les plus grandes difficultés en utilisant les milieux ordinaires (bouillon, gélose) qui nous ont toujours donné des résultats négatifs. Nous avons alors employé un milieu acide et minéral, le liquide de Raulin, en tubes stérilisés à l'autoclave à 120, et nous avons obtenu immédiatement des cultures d'aspergillus dans les crachats ensemencés de cette façon. Le champignon isolé présentait sur tous les milieux de culture (moût de bière, liquide de Raulin, pomme de terre, pain humide, etc.) des caractères identiques à celui qu'avaient bien voulu nous donner M. Chantemesse et M. Roux ; le pouvoir pathogène était le même pour les animaux (pigeons, lapins). Cet aspergillus fumigatus ne s'est rencontré que dans les crachats des deux malades : des ensemencements de crachats de tuberculeux ordinaires ont toujours été négatifs. Des cobayes inoculés avec l'expectoration des deux gaveurs de pigeons sont morts de tuberculose bacillaire de Koch, ce qui prouvait la coexistence chez eux des deux parasites (aspergillus et bacille).

Après l'étude de la morphologie, des cultures, du pouvoir

pathogène du champignon, nous avons recherché comment les gaveurs de pigeons prenaient la tuberculose aspergillaire, et nous sommes arrivé à démontrer que les spores d'aspergillus existaient sur les graines, et que c'était vraisemblablement par les graines que le pigeon prenait son chancre (lésion tuberculeuse buccale) et que le gaveur introduisait le parasite dans son appareil respiratoire.

Les symptômes de la tuberculose aspergillaire sont soit des hémoptysies légères ou abondantes répétées à intervalles plus ou moins longs et accompagnées d'amaigrissement, de dyspepsie, de toux, et de tous les signes stéthoscopiques d'une tuberculose au début, soit des accès de suffocation avec bronchite intense simulant des accès d'asthme, avec présence aux sommets de signes d'induration pulmonaire. La marche n'est pas fatalement progressive : il existe des rémissions souvent très marquées et la durée est fort longue. La guérison est possible dans les formes aspergillaires pures; la mort semble être l'apanage des formes mixtes accompagnées de bacillose de Koch.

Le diagnostic repose tout entier sur la profession des malades (gaveur de pigeons) et sur l'examen des crachats. La présence de l'aspergillus fumigatus sera décelée à l'aide des colorants faibles (fuchsine de Ziehl étendue d'eau, solution aqueuse peu concentrée de safranine); quand cet examen reste négatif, il faut s'adresser aux cultures sur liquide de Raulin, excellent moyen de différencier les champignons d'avec les autres microbes. Les bacilles de Koch seront recherchés par les procédés ordinaires et surtout par l'inoculation au cobaye.

Les lésions peuvent être rangées en trois classes différentes, selon que la tuberculose aspergillaire est simple ou associée, et on peut en décrire trois formes :

1° Tuberculose aspergillaire simple et primitive, dont les lésions ont été observées sur les animaux et chez l'homme, notamment par Rubert Boyce. L'aspect anatomique macroscopique et microscopique est le même que celui des tubercules bacillaires de Koch; infiltration tuberculeuse, tubercules isolés, cellules géantes, cellules lymphoïdes et épithélioïdes, même action phagocytaire, tout est absolument comparable, avec cette

différence que les bacilles sont remplacés par des fragments de mycélium.

2° Tuberculose aspergillaire secondaire, venant se greffer sur les parois des cavernes bacillaires anciennes, des infarctus pulmonaires, des dilatations bronchiques, etc.

3° Tuberculose aspergillaire mixte (association simultanée du bacille de Koch et de l'aspergillus). Nous avons reproduit expérimentalement cette forme de tuberculose sur des lapins et des cobayes : les lésions sont les mêmes que précédemment, les deux agents pathogènes se surajoutent pour former des tubercules, mais il n'existe de tubercule spécifique, ni du bacille, ni de l'aspergillus : le tubercule nous a semblé mixte, contenant à la fois les deux parasites.

2. — A propos des tuberculoses faviques. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 8 avril 1895. p. 253.

Nous avons fait remarquer la similitude d'aspect entre des préparations de tuberculose favique, présentées par MM. Dubreuilh et Sabrazès et celles de tuberculose aspergillaire, insistant sur la présence de corps rayonnés. visibles également dans les deux affections.

3. — De la résistance des spores de l'aspergillus fumigatus. *Société de Biologie*, 9 février 1895, p. 91.

Les spores de l'aspergillus fumigatus offrent une grande résistance aux agents extérieurs, dans les cultures et dans l'organisme.

En octobre 1894, nous avons trouvé des spores de ce champignon dans l'air, sur l'écorce, les feuilles et les graines des arbres, sur les cailloux et dans les couches superficielles du sol. Nous en avons trouvé sur les grains de blé, surtout les blés étrangers (blés russes, blés de la Plata), et dans un moulin (dans la farine, dans les résidus du blé et dans la chambre de nettoyage).

Dans les cultures, contrairement à ce qui se passe pour l'aspergillus niger, le nitrate d'argent, à doses déjà très appréciables, est sans action sur leur développement : il en est de même de l'iode, de l'iodure de potassium et du chlorure de sodium.

On sait que le lapin et surtout le pigeon prennent facilement la tuberculose aspergillaire par injection intra-veineuse de spores. L'action du champignon devient beaucoup plus lente s'il est inoculé dans le tissu cellulaire sous-cutané ; elle l'est encore plus si l'animal infecté par la voie sanguine est traité quotidiennement par l'iodure de potassium. L'inoculation des spores stérilisées, dans les veines, ne produit aucun effet morbide, mais elle ne met pas à l'abri d'une atteinte ultérieure, si l'on injecte des spores virulentes ; bien au contraire, la virulence des spores est augmentée et les animaux meurent plus vite que les témoins. L'essai d'immunisation, par ce moyen, ne peut donc réussir ; non plus que celui fait par l'injection d'une très petite quantité de spores virulentes, sans danger immédiat, suivie de celle d'une grande quantité de spores. Dans ce cas, cependant, les animaux résistent fort longtemps, et présentent une tuberculose aspergillaire chronique qui peut durer de deux mois et demi à cinq mois, susceptible peut-être de guérison.

4. — **Du processus de curabilité dans la tuberculose aspergillaire.**
Société de Biologie, 16 mars 1895, p. 169.

Le tubercule aspergillaire peut passer à l'état fibreux ; nous l'avons constaté chez un lapin atteint de tuberculose aspergillaire chronique expérimentale.

Ce lapin, sacrifié cinq mois et demi après le début de l'infection, alors qu'il paraissait complètement guéri, présentait un rein couturé de cicatrices, véritable rein ficelé, parsemé en plus çà et là de petites dépressions cupuliformes, vestiges d'anciens tubercules. A la coupe, il s'agissait d'un tissu de sclérose en pleine évolution, avec éléments embryonnaires et éléments conjonctifs adultes plongés au milieu d'un tissu rénal relativement sain. Dans un tubercule fibreux, il existait des corps rayonnés semblables à l'actinomycose.

Le processus de sclérose paraît donc curateur de la tuberculose aspergillaire comme de la tuberculose bacillaire de Koch ; il semble coïncider avec une phase de vitalité moins grande du champignon, aboutissant à la production de ces formes rayon-

nées actinomycosiques déjà bien vues chez les animaux par Laulanié, Ribbert et Lichtheim, et chez l'homme par Rubert Boyce.

5. — Lésions pulmonaires chez un gaveur de pigeons. (En collaboration avec le Dr E. Sergent). *Société de Biologie*, 27 avril 1895, p. 326.

Nous avons fait l'autopsie d'un gaveur de pigeons reconnu atteint, en 1892, d'aspergillose compliquée de tuberculose, et qui a succombé à des accidents d'asphyxie progressive.

Outre des adhérences pleurales, formant au sommet du poumon gauche une véritable coque de 1 à 2 centimètres d'épaisseur, les poumons étaient sillonnés à leur surface de bandes fibreuses s'entre-croisant dans tous les sens, et présentaient au sommet deux petites cavernes vides, et dans toute leur hauteur une multitude de petites granulations d'apparence tuberculeuse. noyées dans un tissu anthracosique noirâtre; les bases des poumons étaient très congestionnées.

L'examen histologique montra des lésions caractéristiques de pneumonie chronique, avec envahissement du tissu fibreux des bronches à la plèvre, enserrant tout le parenchyme pulmonaire dans des mailles très étroites. Les parties ainsi circonscrites répondaient aux granulations macroscopiques et ne présentaient pas trace d'organisation tuberculeuse; elles ne contenaient ni follicules lymphoïdes, ni cellules géantes; elles étaient constituées par des parties pulmonaires atélectasiées pour ainsi dire, dans lesquelles on retrouvait quelques capillaires alvéolaires, mais surtout des cellules cubiques présentant l'aspect fœtal. Il existait cependant quelques rares cellules géantes, mais au pourtour de points caséeux tout à fait distincts des précédents. La recherche des parasites (bacille de Kóch et aspergillus) a été négative sur toutes nos coupes.

Dans ce cas de pneumonie chronique scléreuse, les parasites ont disparu par suite du processus de régression : l'aspergillus qui a ouvert la voie à la bacillose de Koch a disparu le premier, ainsi que cela a été observé dans un certain nombre de faits cliniques et expérimentaux.

6. — Essais d'immunisation contre la tuberculose aspergillaire.
Société de Biologie, 20 juillet 1895, p. 574.

Nous avons essayé d'immuniser les animaux contre l'infection tuberculeuse due à l'aspergillus fumigatus, par l'injection de toxines, de sérums, d'agents non pathogènes et de spores plus ou moins modifiées.

L'aspergillus ne forme pas de toxines dans les milieux de culture usuels (Kotliar). Nous avons cherché à en déceler dans le mycélium jeune avant la formation des spores, en dissolvant ce mycélium dans une solution aqueuse de potasse à 40 pour 100. Des produits ainsi formés nous avons fait deux parts : l'une a été soumise à la dialyse, l'autre a été précipitée par l'alcool à 90°, lavée à l'alcool à 60° et dissoute dans une solution aqueuse de chlorure de sodium. Les pigeons inoculés sous le muscle pectoral avec ces substances ainsi préparées ne sont pas morts. L'action toxique était nulle; l'action vaccinante l'était également, puisque ces animaux, injectés à différentes reprises sous le muscle pectoral et dans les veines avec des spores virulentes d'aspergillus, ont tous succombé.

Le sérum antistreptococcique de Marmorek, le sérum de lapin infecté par l'aspergillus et recueilli peu de temps avant la mort, ne protègent pas les lapins; ils meurent tous après avoir reçu des spores virulentes.

Il en a été de même après l'injection préalable, dans les veines, de bouillon, de proteus vulgaris non virulent et de spores d'un aspergillus non pathogène, l'aspergillus niger.

L'injection de spores développées sur des milieux contenant du nitrate d'argent, de l'iode, de l'iodure de potassium, a tué aussi rapidement les lapins que l'injection de spores virulentes.

La chaleur humide à l'autoclave à 110° et 100° pendant cinq minutes, à 82° pendant six heures, à 60° pendant cinq heures et demie, à 57°5 pendant quinze heures, a empêché le développement des spores; elles ne tuaient pas les lapins par injection intra-veineuse, mais ne les mettaient pas à l'abri d'injections de spores virulentes, car ils ont succombé, et d'autant plus vite que

le degré de stérilisation des spores injectées antérieurement avait été plus élevé. Soumises à une température de 60° pendant dix minutes, de 57° pendant trente minutes et une heure un quart, de 53° pendant quarante-huit heures, les spores ont poussé : les lapins inoculés avec ces spores sont tous morts, sauf un seul, qui, inoculé ensuite avec des spores virulentes, a succombé aussi rapidement que le témoin.

L'injection de spores virulentes sous la peau, puis dans les veines, à doses progressivement croissantes, permet d'augmenter à chaque nouvelle injection et les doses injectées et la résistance des lapins; mais, si l'on donne des doses d'épreuve trop élevées, les animaux meurent, longtemps cependant après les témoins ; ces faits confirment pleinement l'opinion émise par Ribbert en 1887 et vérifiée par nous en 1892 et 1895.

En présence de tous les résultats négatifs que nous avons obtenus, nous pensons que c'est par l'injection progressivement croissante de spores virulentes qu'il faut chercher à résoudre le problème de l'immunisation des animaux contre la tuberculose aspergillaire.

7. — Influence de l'infection aspergillaire sur la gestation.
Société de Biologie, 27 juillet 1895, p. 603.

Nous avons, le vingtième jour de leur gestation, inoculé deux lapines dans les veines avec des spores virulentes d'aspergillus fumigatus.

Une d'elles, trois jours après l'injection, mit bas, avant terme, six fœtus morts et macérés. Nous avons pu recueillir au moment même de leur naissance deux de ces fœtus, et nous avons ensemencé dans le liquide de Raulin du sang provenant du bout fœtal de la veine ombilicale. Les tubes donnèrent une culture d'aspergillus fumigatus ; il en fut de même des tubes ensemencés avec le foie de ces deux fœtus ; leurs poumons par contre restèrent stériles. La mère mourut le cinquième jour après l'inoculation, présentant une tuberculose très étendue des poumons, du foie et des reins : ces deux derniers organes ensemencés donnèrent des cultures d'aspergillus fumigatus. Les placentas étaient encore dans l'utérus; ils ne présentaient aucune lésion tuberculeuse;

ensemencés sur liquide de Raulin, ils donnèrent tous des cultures d'aspergillus.

La seconde lapine mit bas, à terme, le trentième jour de sa gestation, six fœtus, dont quatre morts et deux vivants. Les fœtus morts ne présentaient aucune lésion tuberculeuse dans leurs organes ; avec les reins, le foie, le sang du cœur de trois d'entre eux, nous avons fait des cultures sur liquide de Raulin : tous ces tubes restèrent stériles. Les deux lapins vivants succombèrent deux jours après leur naissance sans lésions tuberculeuses ; les tubes ensemencés avec leur foie restèrent stériles. La mère mourut trois jours après, présentant dans son foie et dans ses reins des lésions tuberculeuses peu marquées, au premier degré de leur évolution ; ensemencés, ces organes donnèrent des cultures d'aspergillus. L'utérus était vide et ne contenait plus les placentas ; des cultures faites avec des fragments d'utérus restèrent stériles.

Ces faits sont analogues à ceux observés dans la tuberculose humaine. La lapine la plus atteinte n'alla pas jusqu'à terme, et ses fœtus, sans lésions tuberculeuses apparentes dans les organes et malgré l'intégrité des placentas, présentaient des spores d'aspergillus dans le sang de leur veine ombilicale et dans leur foie. La lapine la moins atteinte mit au monde des fœtus, les uns vivants, les autres morts ; aucun d'eux n'avait hérité de l'infection mycosique, ce qu'expliquait d'ailleurs l'absence de champignon dans l'utérus.

8. — Deux cas de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de cheveux. *Société de Biologie*, 26 octobre 1895, p. 694, et *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 16 novembre 1895, p. 542.

Grâce à l'obligeance de M. Feré, nous rapportons deux nouveaux cas de tuberculose aspergillaire chez des peigneurs de cheveux. Ceux-ci achètent aux chiffonniers de Paris les cheveux trouvés dans les boîtes à ordures, et les démêlent en les classant par couleur, longueur et épaisseur, pour les revendre ensuite. Si le cheveu est sec, le peignage se fait directement ; mais si le cheveu est un peu gras, pour éviter qu'il ne casse, il faut le couvrir de farine de seigle en le peignant. Il en résulte un dégage-

ment considérable de poussières, dans lesquelles la farine tient la plus grande place.

Toute une famille, le père, la mère et le fils sont occupés à ce travail dans un atelier commun : les oiseaux (serins, chardonnerets) ne peuvent vivre dans ce milieu, et succombent au bout de quinze jours à trois semaines après avoir considérablement maigri. Le père et la mère, exerçant le métier depuis de longues années, sont seuls atteints. Pris d'hémoptysies violentes, ils présentent actuellement des signes caractéristiques de tuberculose, l'un à la première période, l'autre à la troisième. Leurs crachats ne contiennent pas de bacilles de Koch à l'examen sur lamelles : trois cobayes inoculés sous la peau de l'abdomen avec des crachats du père, et trois autres avec ceux de la mère, ont été sacrifiés quarante-deux jours après l'injection, et ne présentaient aucune trace de tuberculose. Nous avons, après coloration par la thionine, trouvé dans les crachats des formes conidiennes du champignon et même quelques fois du mycelium ramifié très net. Les cultures sur liquide de Raulin nous ont donné de l'aspergillus fumigatus, plus souvent chez la mère que chez le père : le champignon était pathogène, puisque les lapins inoculés ont succombé à l'infection aspergillaire typique. Les crachats ne contenaient pas d'autres agents pathogènes mycosiques, notamment ni favus, ni tricophyton, comme l'ont prouvé les cultures que M. Eugène Bodin a bien voulu faire pour vérifier cette hypothèse peu vraisemblable : toutes les recherches exécutées dans ce but n'ont abouti qu'à déceler la présence d'aspergillus fumigatus.

Dans les poussières de l'atelier, il fut possible de trouver par cultures sur liquide de Raulin le même champignon, dont l'action pathogène fut établie sur le lapin : nous avons pu, de la même manière, en déceler dans la farine de seigle employée, alors que l'examen des cheveux bruts a toujours été négatif. Des pigeons inhalés avec ces poussières sont morts de lésions tuberculeuses de leurs poumons, reconnues aspergillaires par les cultures.

Nous pensons qu'il s'agit de deux cas de tuberculose aspergillaire simple dans une même famille : les poussières ont été la

cause de l'infection, la farine ayant joué le plus grand rôle. Ces faits plaident en faveur de l'existence possible de tuberculose aspergillaire chez les personnes qui manient les graines, les grainetiers, les meuniers ; d'ailleurs, les deux cas de kératite aspergillaire, bien démontrés par les examens et les cultures, ont été observés, l'un chez un batteur d'avoine par Leber, l'autre chez un meunier par Fuchs.

9. — Atténuation de la virulence des spores de l'aspergillus fumigatus dans les très vieilles cultures. *Société de Biologie*, 7 décembre 1895, p. 799.

Si l'on prend des spores d'aspergillus fumigatus cultivées sur le même milieu et de même origine, mais d'âge différent (trois années dans nos expériences), et si on les réensemence, on voit les vieilles spores se développer beaucoup moins vite que les jeunes dans les mêmes milieux.

Cette lenteur d'évolution se retrouve dans l'organisme animal : les vieilles spores non réensemencées injectées aux lapins ne les tuent pas, alors qu'ils succombent à l'inoculation d'une même quantité de jeunes spores. La survie des animaux est due, non pas à la mort de certaines spores des vieilles cultures, ce qui réduirait d'autant la dose active de spores injectées, mais bien à une atténuation véritable de leur virulence : toutes en effet se développent sur boîtes de Pétri, mais moins rapidement que les jeunes spores. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus par Ribbert et Hugemeyer pour l'aspergillus flavescens.

Les lapins qui avaient survécu étaient-ils vaccinés? Tout ce que l'on peut dire, c'est qu'ils ont pour la plupart supporté sans dommage une injection d'une quantité énorme de spores virulentes qu'on n'ose pas donner à des animaux en voie d'immunisation depuis plusieurs mois.

10. — Aspergillose pulmonaire et tuberculose aspergillaire. *Revue de Clinique et de Thérapeutique*, 10 janvier 1896, p. 20.

Ce travail est une véritable revue générale qui fixe en une étude d'ensemble toutes les notions connues au début de l'année

1896, sur l'aspergillose pulmonaire de l'homme. C'est de plus une réponse faite à la critique exposée en Allemagne par Max Podack sur les cas d'aspergillose primitive du poumon rapportés en France par MM. Dieulafoy, Chantemesse et Widal, M. Potain, MM. Gaucher et Sergent, et nous-même.

11. — Aspergillose intestinale. *Société de Biologie,* 11 janvier 1896, p. 40.

Les spores d'aspergillus fumigatus introduites dans l'organisme par la voie veineuse et par la voie gastrique peuvent produire des lésions intestinales ressemblant beaucoup à celles dues au bacille de Koch.

Chez le lapin, dans un sixième des cas, l'infection aspergillaire par la voie veineuse dissémine les parasites dans l'intestin en même temps que dans les muscles, le foie et les reins, sièges classiques des lésions. L'intestin grêle, surtout le cæcum, rarement le gros intestin présentent de nombreux petits tubercules qui ne se trouvent point à la surface de la muqueuse, et qui sont composés d'une masse caséeuse centrale en voie de ramollissement, entourée d'une zone de cellules embryonnaires au pourtour de laquelle on trouve du mycélium très délicat et très fin, coloré en rouge violet par la thionine. Dans un cas, des lésions tuberculeuses du péritoine pariétal avec formation de liquide louche dans la cavité péritonéale s'associaient à celles de l'intestin : cette péritonite tuberculeuse de forme ascitique était d'origine aspergillaire, comme les cultures l'ont démontré.

En nourrissant chaque jour des lapins avec des spores, d'abord en septembre 1895, puis au moment où l'on commence à donner aux animaux la nourriture d'hiver, ce qui leur donne souvent des affections gastro-intestinales légères et crée une prédisposition spéciale, nous avons observé trois fois la mort des animaux. L'un a succombé à des lésions pulmonaires résultant d'inhalation accidentelle de spores dans la trachée, comme l'avait déjà vu M. Kaufmann; les deux autres à des lésions tuberculeuses de l'intestin, marquées chez l'un par un semis de granulations sur l'intestin grêle et le cæcum, chez l'autre par des ulcérations dont

une s'était perforée produisant une péritonite suraiguë mortelle. Dans tous ces cas, les lésions siègent dans les follicules clos et la muqueuse, infiltrée d'éléments embryonnaires et de bactéries intestinales : par la thionine on retrouve du mycélium, mais moins abondamment que dans la première forme. Les lapins survivants sacrifiés par chloroforme ne présentaient aucune lésion.

Chez tous ces animaux alimentés avec des spores, nous avons pris, après la mort, des matières dans l'estomac, dans l'intestin grêle, dans le gros intestin près de l'anus : toutes, ensemencées sur tubes de liquide de Raulin, ont donné des cultures d'aspergillus fumigatus, ce qui prouve que si quelques spores sont fixées par les éléments lymphoïdes et la muqueuse, l'immense majorité traverse le tube digestif sans le léser, sans coloniser dans le foie. et sans être détruite par les sucs digestifs.

12. — **Mal de Pott aspergillaire.** *Société de Biologie*, 25 janvier 1896, p. 91.

Nous avons observé chez un lapin qui avait reçu dans les veines deux injections de spores d'aspergillus fumigatus un fait très curieux d'aspergillose vertébrale, ayant pris toute l'allure d'un mal de Pott.

Atteint de paraplégie du train postérieur, cet animal présenta les jours suivants une paralysie des muscles de l'abdomen et du tronc, et succomba très rapidement. A l'autopsie, outre des lésions tuberculeuses viscérales, en ouvrant le canal rachidien et en enlevant la moelle, on trouva deux abcès siégeant l'un dans la région dorsale, et l'autre dans la région lombaire : ils comprimaient la moelle et proéminaient à la face antérieure de la colonne vertébrale. Le contenu caséeux de ces abcès, ensemencé sur tubes de liquide de Raulin, développa dans tous les tubes une culture d'aspergillus fumigatus ; à l'examen direct de la matière caséeuse, on décela du mycelium très net qu'on retrouva par coloration à la thionine.

Une vertèbre malade, coupée après décalcification, montra l'envahissement du corps vertébral par des éléments embryonnaires, la plupart d'origine migratrice, mono et polynucléés, sans cellules

géantes ; il existait des points caséeux dans le tissu osseux et sur les limites de l'abcès. Au pourtour de ces points caséeux, la coloration par la thionine permit de constater des rameaux enchevêtrés et ramifiés de mycélium aspergillaire.

La recherche des bacilles de Koch, tant sur les coupes de la vertèbre que dans la matière caséeuse, et par inoculation de cette dernière au cobaye, est restée négative.

13. — Aspergillose pleurale. *Société de Biologie*, 1er février 1896, p. 127.

Nous avons observé un cas d'aspergillose pleurale chez un lapin que nous avions inoculé dans les veines avec des spores virulentes d'aspergillus fumigatus.

L'exsudat fibrineux coiffait le sommet du poumon gauche et le faisait adhérer à la paroi thoracique : il n'y avait point trace d'épanchement. Outre des lésions très légères de pneumonie corticale, on remarquait la plèvre épaissie, l'existence d'un reticulum fibrineux contenant des leucocytes, des globules rouges et du mycélium aspergillaire très net que nous avons retrouvé par culture de fragments des fausses membranes sur tubes de liquides de Raulin.

Grohe, en injectant des spores dans la plèvre, et MM. Dieulafoy, Chantemesse et Widal, en insufflant ces spores dans la trachée des pigeons, ont pu produire des lésions pleurales aspergillaires. L'infection de la séreuse par la voie sanguine est une véritable rareté, car, dans toutes nos expériences, c'est la première fois qu'il nous a été donné de la rencontrer.

14. — Des variations de la couleur des spores de l'aspergillus fumigatus. *Société de Biologie*, 7 mars 1896, p. 254.

La couleur des spores de l'aspergillus fumigatus, verdâtre sur les milieux acides, est d'aspect brun noirâtre sur les milieux alcalins : ces colorations ne sont pas modifiées par l'addition de faibles doses de nitrate d'argent, d'iode, d'iodure de potassium, de chlorure de sodium et d'acide tartrique.

Soumises, à l'abri de l'air, à une température de 37 degrés,

pendant six semaines, les spores prennent une couleur jaune, qu'elles perdent assez rapidement dès que les tubes sont ouverts, et qui n'altère en rien leur virulence.

15. — **Note sur une mycose sous-cutanée innommée du cheval.** (En callaboration avec M. V. Drouin.) *Société de Biologie*, 25 avril 1896, p. 425.

Nous avons observé chez un cheval une généralisation néoplasique sous-cutanée développée sur la nuque, le long du bord supérieur de l'encolure, à la pointe de l'épaule et à la région inguinale.

Les tumeurs, visibles à l'extérieur ou siégeant sous la peau au fond de fistules purulentes, se composent de productions végétantes parasitaires, rugueuses, dures, du volume d'une noisette, d'une noix et même davantage, nettement différenciées d'avec le tissu environnant qui a pris une consistance scléreuse spéciale: elles naissent au milieu de ce tissu dont elles sont facilement énucléables.

Ces végétations sont formées d'éléments embryonnaires fixes et migrateurs fortement serrés les uns contre les autres en une trame dense: à la périphérie on note un processus de désintégration très net qui aboutit à l'émiettement de parties les unes fibrineuses, les autres caséeuses, au milieu desquelles on trouve encore quelques vestiges de glandes et de poils, le tout envahi par les microbes vulgaires de la suppuration. Sur ces limites et par places il existe du mycélium ramifié très visible après coloration par la thionine. On en rencontre aussi quelques fragments sur des parties plus jeunes encore enclavées dans le tissu fibreux sous-cutané et qui ne communiquent avec l'extérieur que par de très légères fissures remplies de microbes visibles seulement au microscope.

L'examen bactériologique de ces productions végétantes parasitaires fait par cultures sur les milieux ordinaires et sur liquide de Raulin nous a décelé la présence des microbes vulgaires de la suppuration (staphylocoques, streptocoques) d'une levure et de l'aspergillus fumigatus : on ne peut cependant pas conclure à l'existence certaine d'une aspergillose, les fragments ensemencés

ayant été en contact avec la litière du cheval, ce qui diminue la valeur des résultats obtenus. Il ne s'agit certainement ni de favus, ni de trichophyton, ni de l'infection à blastomycètes décrite par Tokishige chez le cheval, ni de botryomycose, ni d'actinomycose, et nous ne pouvons rien affirmer sur l'origine et la nature de cette affection mycosique.

16. — Passage du mycélium de l'aspergillus fumigatus dans les urines, au cours de l'aspergillose expérimentale. *Société de Biologie*, 18 avril 1896, p. 393.

Lorsque, chez des lapins inoculés par la voie veineuse avec des spores virulentes d'aspergillus fumigatus, on examine l'urine recueillie dans la vessie après la mort, on y rencontre presque toujours du mycélium : la présence de ce dernier se constate facilement par les cultures sur liquide de Raulin et par l'examen du dépôt centrifugé. L'urine contient de plus de l'albumine, ainsi que l'avaient observé déjà Grawitz et Kaufmann. Si les recherches portent sur l'urine recueillie de la même façon chez des lapins sacrifiés un temps variant de 24 à 48 heures après l'injection, on y trouve d'autant plus souvent du mycélium qu'on s'éloigne du moment de l'inoculation. Chez des animaux sacrifiés 5, 7, 10 et 15 minutes après l'injection, on ne constate pas de spores dans l'urine : elles n'ont point encore traversé le filtre rénal.

Ces recherches ont permis de mettre en lumière dans tous les cas l'intégrité de l'uretère, alors que la vessie était souvent atteinte. Ces lésions vésicales, de forme tuberculeuse, amènent une rétention d'urine avec distension extrême de l'organe : elles paraissent dues à une diffusion du champignon par la voie sanguine, les spores ne poussant pas dans l'urine généralement alcaline des lapins. Dans les cas exceptionnels où cette urine est neutre ou acide, elles s'y développent très difficilement et jamais elles n'y viennent à fructification.

Ce passage du mycélium de l'aspergillus fumigatus dans l'urine s'explique par les lésions considérables du rein au cours de l'aspergillose.

17. — Recherche des spores de l'aspergillus fumigatus dans le mucus nasal et la salive de personnes saines et malades. *Société de Biologie*, 2 mai 1896, p. 456.

Ces recherches ont porté sur 58 cas, et nous n'avons constaté qu'une seule fois la présence du champignon dans la salive et six fois dans le mucus nasal ; ceci permet d'expliquer la rareté des cas d'aspergillose des fosses nasales et du pharynx décrits par Schubert, Siebermann, Zarniko, Mackenzie et Dunn.

18. — Recherches sur le premier stade de l'infection dans l'aspergillose expérimentale. *Société de Biologie*, 25 juillet 1896, p. 851.

Pour essayer d'élucider le mécanisme de l'infection dans le premier stade de l'aspergillose expérimentale, nous avons fait des recherches comparatives sur un aspergillus pathogène, l'aspergillus fumigatus, et sur un aspergillus non pathogène, l'aspergillus niger.

Des expériences sur des grenouilles nous firent voir que la différence de température d'évolution des deux champignons n'était pas la cause de cette différence de pouvoir nocif, puisque ces animaux placés à 20 et 25 degrés, et à 36 et 38 degrés, résistèrent aussi bien à l'aspergillus fumigatus qu'à l'aspergillus niger : par les cultures, il fut possible de retrouver les deux parasites dans les organes, même au bout de trente-cinq jours, et l'examen microscopique de l'exsudat de leur sac lymphatique fit nettement constater la présence de spores dans les leucocytes.

Chez le lapin il est facile de voir que les spores de l'aspergillus fumigatus ne produisent de réactions leucocytaires, dans le tissu rénal, qu'au bout d'un certain temps, trois heures au minimum. A ce moment, l'immense majorité des spores est encore libre, et la réaction phagocytaire ne s'exerce réellement que vers la douzième heure, quand le parasite suit son développement normal; elle tend à limiter la marche envahissante du mycélium. Si l'on emploie la méthode de Bordet, on voit qu'il en est de même *in vitro*, et qu'au bout de trois heures, c'est la minorité des spores de ce champignon qui est incluse dans les leucocytes, alors que la presque totalité est parfaitement libre. *In vitro*, il en est tout

autrement pour les spores de l'aspergillus niger, qui, bien plus grosses, sont englobées en bien plus grand nombre et beaucoup plus rapidement par les globules blancs; ces spores conservent leur vitalité dans l'organisme du lapin.

Ces recherches mettent hors de doute l'action de la leucocytose au début de l'infection aspergillaire. Les réactions des globules blancs, intenses pour les deux parasites chez la grenouille, intenses pour le champignon non pathogène, médiocres et presque nulles pour le champignon pathogène chez le lapin, sont peut-être la raison directe de leur pouvoir virulent, sans qu'il soit possible d'expliquer la cause intime du phénomène.

19. — Étude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. 1 vol. de XII-301 p. avec 11 fig. dans le texte. Paris, 1897.

M. le professeur Dieulafoy a bien voulu honorer notre travail de la préface suivante :

« L'ouvrage remarquable que le Dr Rénon publie sur l'aspergillose mérite à titres divers de fixer notre attention.

« C'est d'abord la première fois que des documents épars publiés sur cette question sont réunis en un travail d'ensemble. De plus, l'auteur par ses nombreuses publications a si largement contribué à nous faire connaître l'aspergillose, il l'a si complètement étudiée dans ses manifestations spontanées et expérimentales chez l'homme et chez les animaux, que nul, plus que lui, n'était mieux préparé pour mener pareil travail à bonne fin.

« Mais ce qui rend l'œuvre de M. Rénon intéressante et originale, c'est qu'il a pu démontrer par des faits anatomiques, cliniques et expérimentaux que l'aspergillus fumigatus n'est pas seulement un saprophyte vulgaire; en s'appuyant sur une gradation successive des cas observés en pathologie vétérinaire, en pathologie humaine et en pathologie expérimentale, il assigne au parasite un rôle réellement nocif.

« A la conception ancienne soutenue par Virchow, Spring et Robin, qui considéraient toujours l'aspergillose comme une lésion secondaire, à la conception de Podack qui rejetait l'idée d'une aspergillose pulmonaire primitive humaine, à forme tubercu-

leuse, M. Rénon oppose la conception française de l'action pathogène *primitive* de l'aspergillus fumigatus chez l'homme et chez les animaux.

« Le champignon devient ainsi un vrai parasite; la maladie qu'il détermine est aussi nette, aussi bien élucidée que les affections microbiennes et mycosiques les mieux connues; elle est aussi spécifique que la bacillose de Koch et l'actinomycose avec lesquelles elle présente la plus grande analogie.

« L'aspergillose a donc à l'avenir sa place nettement marquée dans le cadre nosologique. C'est dire quelle est l'importance de l'œuvre de M. Rénon. »

Dans notre *Introduction*, nous indiquons le plan de l'ouvrage, qui comprend trois parties, la première traitant de l'aspergillose spontanée des animaux, la seconde de l'aspergillose expérimentale et la troisième de l'aspergillose de l'homme. Nous terminons ainsi :

« La mycose aspergillaire nous paraît une affection des plus intéressantes à des points de vue bien divers. Chez l'homme et chez les animaux, elle simule une série de maladies des plus communes, la tuberculose aiguë, la tuberculose chronique, les infections typhoïdes, les septicémies hémorragiques : elle prend à ces affections une partie de leurs symptômes, et dans bien des cas l'examen bactériologique seul peut les différencier. Elle possède une étiologie bien élucidée, puisque son parasite est assez répandu, et qu'on a pu déterminer les modes de la contagion, facile à éviter avec un peu de soin : ce qui rend possible un traitement prophylactique rigoureux et même une thérapeutique rationnelle. C'est encore une des maladies les plus curieuses de la pathologie générale : elle autorise le démembrement de la tuberculose, en créant des variétés qui y ressemblent par les lésions et en diffèrent totalement par le parasite; elle permet un parallèle entre certains microbes et certains champignons.

« D'ailleurs, en ce moment, l'étude des mycoses est partout à l'ordre du jour; l'aspergillose trouve donc tout naturellement sa place à côté des teignes, du favus, du muguet, des streptothrix et de l'actinomycose. Enfin, tout récemment, un auteur viennois,

Josef Kremer, a prétendu que le cancer, le sarcome et la syphilis sont produits, non par des bactéries, mais par des champignons dont la nature ressemble beaucoup aux aspergillus, et qui, dans une phase de leur polymorphisme de développement, prennent très nettement le caractère des aspergillus. Il les désigne sous le nom d'aspergillus du cancer et d'aspergillus de la syphilis. Si le fait est vérifié, on conçoit immédiatement quel champ immense se trouve ouvert à l'aspergillose. »

PREMIÈRE PARTIE : ASPERGILLOSE SPONTANÉE DES ANIMAUX.

Chapitre I. — **Historique.**

Chapitre II. — **Aspergillose des mammifères.**

Étiologie. — Anatomie pathologique. — Symptômes. — Diagnostic. — Pronostic.

Chapitre III. — **Aspergillose des oiseaux.**

Étiologie. — Anatomie pathologique. — Symptômes. — Diagnostic. — Pronostic. — Traitement de l'aspergillose spontanée des mammifères et des oiseaux.

Chapitre IV. — **Aspergillose des œufs en incubation.**

Symptômes. — Anatomie pathologique. — Étiologie et pathogénie. — Traitement.

Chapitre V. — **Considérations générales sur l'aspergillose spontanée des animaux.**

SECONDE PARTIE : ASPERGILLOSE EXPÉRIMENTALE.

CHAPITRE I. — **Historique.**

CHAPITRE II. — **L'aspergillus fumigatus.**

Caractères botaniques. — Examen microscopique; colorations. — Cultures. — Conditions de développement des spores;

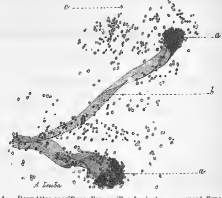


FIG. 1. — Deux têtes sporifères d'aspergillus fumigatus, provenant d'une culture sur pomme de terre, avec spores s'en échappant (préparation montée directement dans le baume). — *a*, tête sporifère. — *b*, rameau mycélien supportant la tête sporifère. — *c*, spores. (LEITZ, obj. 7, oc. 3.)

température; action de l'oxygène de l'air. — Modifications chimiques produites dans les milieux de culture. — Des variations de la couleur des spores. — Différenciation de l'aspergillus fumigatus avec les autres espèces. — Résistance des spores. — Habitats des spores.

CHAPITRE III. — **L'infection aspergillaire expérimentale.**

Animaux sensibles et animaux réfractaires. — Modes, voies et résultats des inoculations. — Diagnostic de l'aspergillose

expérimentale. — Passage du mycélium de l'aspergillus fumi-



Fig. 2. — Foyer aspergillaire dans un rein de lapin. — *a*, glomérule. — *b*, tubuli contorti. — *c*, foyer caséeux en voie de développement. (Leitz, obj. 7, oc. 3.)

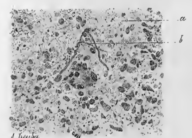


Fig. 3. — Aspergillose pleurale. — *a*, tissu de la fausse membrane. — *b*, mycélium aspergillaire. — Entre les branches de ce mycélium, à la partie inférieure, se voit une cellule géante très nette. (Leitz, obj. 7, oc. 1.)

gatus dans les urines, au cours de l'aspergillose expérimentale.



FIG. 4. — Aspergillose vertébrale chez le lapin. — *a*, masse embryonnaire et caséeuse éliminée du tissu vertébral. — *b*, sillon d'élimination de cette masse, — *c*, tissu osseux. — *d*, fragments mycéliens, les uns gros, les autres plus déliés. (LEITZ, obj. 4, oc. 3.)

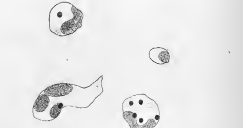


FIG. 6. — Spores d'aspergillus fumigatus dans les leucocytes du sac lymphatique de la grenouille, trente-cinq jours après l'inoculation (figure demi-schématique). (LEITZ, obj. immersion 1/12, oc. 1.)

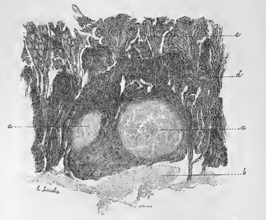


FIG. 5. — Tubercules aspergillaires du cæcum chez le lapin, et dans lesquels le mycélium a disparu. — *a*, tubercules aspergillaires en voie de caséification. — *b*, couche musculaire. — *c*, couche glandulaire. — *d*, infiltration embryonnaire de la muqueuse. (LEITZ, obj. 4, oc. 1.)

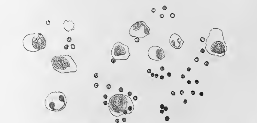


FIG. 7. — Spores de l'aspergillus fumigatus à la troisième heure de contact avec les leucocytes du cobaye. La minorité des spores est incluse dans les leucocytes (figure demi-schématique). (LEITZ, obj. immersion 1/12, oc. 1.)

— Transmission de l aspergillose expérimentale de la mère au fœtus.

CHAPITRE IV. — **Lésions aspergillaires expérimentales.**

Méthode de recherches du champignon dans les organes : technique des colorations. — Lésions macroscopiques et microscopiques observées dans les organes. — Le tubercule aspergil-

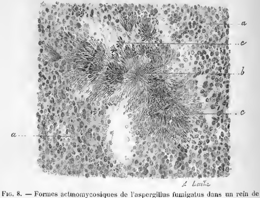


FIG. 8. — Formes actinomycosiques de l'aspergillus fumigatus dans un rein de lapin en voie de guérison. — *a*, cellules épithélioïdes. — *b*, centre d'un foyer actinomycosique. — *c*, massues actinomycosiques. (LEITZ, obj. 7, oc. 2.)

laire; son origine; son évolution; son histogenèse. — Du premier stade de l'infection dans l'aspergillose expérimentale. — Des formes actinomycosiques de l'aspergillus fumigatus.

CHAPITRE V. — **Essais d'immunisation.**

Toxines. — Sérums. — Éléments non pathogènes. — Spores modifiées. — Spores virulentes. — Spores virulentes provenant de vieilles cultures.

CHAPITRE VI. — **Essais thérapeutiques.**

Chapitre VII. — **De la cause de la mort dans l'aspergillose expérimentale.**

Chapitre VIII. — **Considérations générales sur l'aspergillose expérimentale.**

Sur quelques particularités de la biologie de l'aspergillus fumigatus. — Essai de comparaison entre l'aspergillus et les microbes, au point de vue expérimental.

TROISIÈME PARTIE : ASPERGILLOSE DE L'HOMME.

Chapitre I. — **Aspergillose de l'appareil respiratoire.**

Historique. — Discussion sur l'aspergillose primitive et l'aspergillose secondaire du poumon.

Chapitre II. — **Aspergillose pulmonaire ou tuberculose aspergillaire.**

Technique suivie pour l'étude des cas d'aspergillose pulmonaire primitive (tuberculose aspergillaire). — Étiologie. — Pathogénie. — Documents cliniques. — Symptômes. — Diagnostic. — Pronostic. — Anatomie pathologique. — Traitement.

Chapitre III. — **Aspergillose pulmonaire secondaire.**

Étiologie. — Pathogénie. — Symptômes. — Pronostic. — Diagnostic. — Anatomie pathologique. — Traitement.

Chapitre IV. — **Aspergillose non pulmonaire de l'homme.**

Aspergillose rénale. — Aspergillose cutanée. — Kératomycose aspergillaire. — Aspergillose naso-pharyngée. — Otomycose aspergillaire.

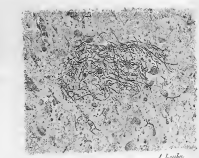


Fig. 9. — Mycélium aspergillaire dans les crachats d'un peigneur de cheveux. (Leitz, obj. 4, oc. 3.)



Fig. 10. — Sclérose broncho-pulmonaire chez un gaveur de pigeons — *a*, bronche. — *b*, artère. — *c*, sclérose embryonnaire autour de la bronche. — *d*, sclérose pulmonaire. — *e*, pigmentation anthracosique. (Leitz, obj. 4, oc. 1.)

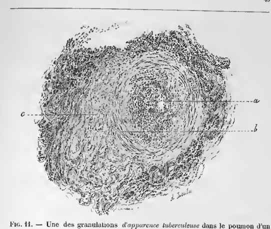


FIG. 11. — Une des granulations *d'apparence tuberculeuse* dans le poumon d'un gaveur de pigeons. — *a*, cellules alvéolaires ayant pris l'apparence du poumon fœtal. — *b*, anneau de sclérose enserrant ce foyer alvéolaire. — *c*, tissu scléreux du poumon. (LEITZ, obj. 7, oc. 1.)

CHAPITRE V. — **Conclusions.**

L'aspergillus fumigatus peut ne jouer qu'un rôle secondaire et se développer sur des lésions anciennes en véritable saprophyte; mais, dans beaucoup de cas, son rôle est véritablement primitif; il crée à lui seul des lésions indiscutables, d'évolution toute particulière, et il n'est plus permis à l'heure actuelle de contester son action pathogène. C'est un parasite aussi nettement déterminé que l'actinomyces et le bacille de Koch. Aussi, pouvons-nous, de toute notre étude, donner les conclusions générales suivantes :

1° L'aspergillus fumigatus est un parasite pathogène pour les animaux. Chez les oiseaux et les mammifères, il crée des maladies spontanées, bronchiques et pulmonaires, et chez ces derniers, des maladies générales, identiques aux septicémies hémorragiques.

2° L'affection est transmissible expérimentalement; les caractères botaniques du champignon, ses cultures, les lésions qu'il provoque, sont réellement spécifiques. Son action pathogène présente la plus grande ressemblance avec la tuberculose bacillaire de Koch.

3° L'homme n'est pas à l'abri de l'aspergillose. Le parasite développe chez lui des maladies broncho-pulmonaires et autres, dont la pathogénie est bien élucidée.

4° Dans toutes ses manifestations, chez les animaux comme chez l'homme, l'aspergillus fumigatus peut jouer un rôle secondaire ou un rôle primitif. Ce n'est donc pas un saprophyte, mais un vrai parasite.

Toutes nos études sur l'aspergillose ont reçu leur confirmation des travaux ultérieurs de MM. Gaucher et Sergent, Kotliar et Lucet (*De l'Aspergillus fumigatus chez les animaux domestiques et dans les œufs en incubation*. Paris, 1897.)

TABLE

36 528. — Paris. Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus.